

GİRİŞ

Gestasyonel trofoblastik hastalıklar; plasental hücreleri oluşturan sitotrofoblastların anormal çoğalmasıyla gelişen bir hastalık grubudur. Hipokrat zamanında hidatiform mol gebelik "Anne rahminin üzüm benzeri su damlalarıyla" dolu olması olarak tanımlanmıştır. Yine milattan sonraki zamanlarda 'Anne rahminin idrar torbacıkları benzeri yapılar tarafından dolu olduğu' yazılmıştır. İnanışa göre eski Hollanda imparatorluğuna bağlı Henneberg Kontesi Margaret'in 1276 yılında yaşamış olan hikayesinde, durmadan gebe kalarak çocuk doğurduğu gerekçesi ile köylü fakir bir kadını öldürmüştü ancak sonra gebe kalan Kontesin doğum zamanı 365 tane damlamsı vezikül şeklinde küçük gebelik kesesi doğurduğu ve tüm bu üzüm benzeri su keseciklerini kilisede vaftiz ettirdiği anlatılır. 1700 yılında Smellie tarafından 'hidatid' ve 'mol' kelimeleri ilk kez gestasyonel trofoblastik hastalığın tasfirinde kullanılmış olup, 1827 yılında Velpeau ve Boivin tarafından hidatidlerin, plasentayı oluşturan koryonik villusların kistik dilatasyonu olduğu keşfedilmiştir. 19'uncu ve 20'nci yüzyılda, Marchand, Hertig&Edmonds, Ewing, Park, Elston, Hertz ve Chiar'i'nin katkıları ile mol gebeliğin histopatolojisi ortaya çıkarılmış ve klinik ve patolojik sınıflamaları netlik kazanmıştır (1,2). Uzun zamandan beri gestasyonel trofoblastik hastalık (GTH), plasentayı oluşturan trofoblastik hücelerden köken alan değişken derecede lokal invazyon ve metastaz gösterebilen

komplet hidatiform mol (KHM) ve parsiyel hidatiform mol (PHM), invaziv mol, koryokarsinom (KK), plasental site trofoblastik tumor (PSTT) ve epitelooid trofoblastik tumoru (ETT) kapsayan bir hastalık grubunu oluşturmaktadır (Şekil 1). PSTT ve ETT haric, diğer gestasyonel trofoblastik hastalık grupları villoz trofoblastların sitotrofoblast ve sinsityotrofoblastik hücrelerinden gelişirler ve human koryonik gonadotropini yüksek düzeyde üretirler. PSTT ve ETT'ler ekstrasvilloz trofoblastların intermediate hücrelerinden köken geliştikleri için extravillöz trofoblastların hücre yapısından dolayı azmiktarda hCG üretirler. Bu yüzden PSST ve ETT tümörlerde hCG'nin hastalığın takibinde marker olarak kullanılması güvenilir değildir. Gestasyonel trofoblastik hastalık özellikle gebeliğin ilk trimesterinde anormal vajinal kanama ve anomal ultrasonografik bulgularla ortaya çıkarlar. Bu nedenden dolayı özellikle molar gebelik öyküsü olan gebe hastalara dikkatli bir muayene ve erken haftalarda ultrasonografik bakı yapılmalıdır. Gebelik sonlandırılması sonrası tüm materyalin patolojik incelemesi yapılmalıdır (1,2). Gestasyonel trofoblastik hastalıkların tüm evrelerinde uygun tedavi ile kür şansı olan nadir tümöral lezyonlardır (3,4). 1956 yılında geliştirilen kombine kemoterapi rejimlerine cerrahi ve radyoterapinin eklenmesi tedavi oranlarının % 90'ın üzerinde olmasını sağlamıştır (5,6). Gestasyonel trofoblastik hastalıkların teşhis ve takibinde en sık kullanılan test serum beta-hCG olup, tedavi sonrasında seri beta-hCG takibi yapılmalıdır.

¹ Kadın Hastalıkları ve Doğum Uzmanı, Akdeniz üniversitesi Tıp Fakültesi jinekolojik Onkoloji Bölümü, ozbirge@gmail.com.

iyileşme sağladığı gösterilmiştir (71). Bu nedenle EMA-CO rejimi, metastazı olan ve prognostik skoru yüksek riskli olan hastalarda öncelikli tedavi seçeneğidir (72). EMA-CO tedavisi genellikle iyi tolere edilir ve yan etki nedeni ile tedavinin bırakılması genelde çok nadir görülen bir durumdur. EMA-CO kemoterapisine direnç gelişirse etoposid ve sisplatin 8. günde yer değiştirilir (EMA-EP). EMA-CO'ya dirençli olguların % 76'sında tek başına veya cerrahi ile beraber remisyon sağlanmaktadır (73). Çoklu kemoterapiye, hasta tolere ettiği ve yan etkilerin izin verdiği sürece, 3 kere ardı ardına normal serum β -hCG görülene kadar devam edilmelidir. Normal değerlere ulaşıldıktan sonra, relaps riskini azaltmak amacıyla ek olarak iki kemoterapi kürü daha uygulanmaktadır (31).

Gestasyonel Trofoblastik Hastalıklarda Prognoz

Mol hidatiformu takiben olgular normal sağlığına kavuşabilir ve fertiliteleri etkilenmez (74,75). Yapılan geniş çaplı bir araştırmada, 1965-1999 yılları arasında tam mol için tedavi almış hastalardan tekrar gebe kalanların % 68,1'sinin miyadında canlı doğduğu, % 7,5'inin prematüre doğduğu, % 0,9'unda ektopik gebelik olduğu, % 0,5'inin ölü doğum ile sonuçlandığı, % 16,5'inde ilk trimesterde spontan abortus olduğu, % 1,8'inde ikinci trimesterde spontan abortus olduğu ve % 1,5'ünde molar gebeliğin tekrarladığı tespit edilmiştir (Tablo 5). Gebeliklerin % 3,9'ünde majör ve minör konjenital anomali izlenmiştir. Molar gebelik öyküsü bulunan hastaların sonraki gebeliklerinde molün tekrarlama riski % 1'dir (76) (Tablo 5).

Yapılan geniş çaplı bir araştırmada, 1965-1999 yılları arasında persistan mol için kemote-

rapi almış hastalardan tekrar gebe kalanların % 66,9'sının miyadında canlı doğduğu, % 6,7'inin prematüre doğduğu, % 1,1'inde ektopik gebelik olduğu, % 1,4'inin ölü doğum ile sonuçlandığı, % 16,5'inde ilk trimesterde spontan abortus olduğu, % 1,6'ünde ikinci trimesterde spontan abortus olduğu, % 1,7'inde molar gebeliğin tekrarladığı tespit edilmiştir. Kemoterapötik ajanların potansiyel teratojenik ve mutajenik etkisine rağmen majör ve minör malformasyonların oranı % 2,1 ile normal sınırlarda tespit edilmiştir (77).

Bu nedenle molar gebelik öyküsü bulunan tüm olgulara sonraki gebeliklerinde, normal gebelik gelişimini teyit etmek amacı ile birinci trimesterde ultrasonografi yapılmalı, plasenta veya gebelik ürünü değerlendirilmeli ve saptanamayan gestasyonel trofoblastik neoplaziyi ekarte etmek için gebeliğin sonlanmasından 6 hafta sonra serum β -hCG değeri bakılmalıdır (31).

Anahtar Kelimeler: Komplet mol, Parsiyel mol, Gestasyonel trofoblastik neoplazi, İnvaziv mol, Plasental site yerleşimli tümör, Epitelioid trofoblastik tümör.

KAYNAKÇA

1. Hammond CB, Lewis JL Jr, Mutch DG. Gestational trophoblastic neoplasms. In: Sciarra SC, Ed. Gynecology and Obstetrics, revised Ed., Philadelphia: Lippincott; 1992 Vol 4;48: 1-29.
2. Paradinas FJ, Elston CW. Gestational trophoblastic diseases. In: Haines M, Taylor CW, Fox H, Wells M, Eds. Haines & Taylor Obstetrical and Gynaecological Pathology. Edinburgh, New York: Churchill Livingstone; 2003: 1359-1430.
3. Berkowitz RS, Goldstein DP. The management of molar pregnancy and gestational trophoblastic tumors. In: Knapp RC, Berkowitz RS, Eds. Gynecologic Oncology, 2nd Ed., New York: McGraw-Hill; 1993: 328-338.

Tablo 5. GTH da tedavi sonrası olguların prognozları.

| | Komplet Mol sonrası | Persistan GTH ve KT sonrası |
|--------------------------|---------------------|-----------------------------|
| Termde canlı doğum oranı | % 68,1 | % 66,9 |
| Spontan abortus oranı | % 18,3 | % 18,1 |
| Preterm doğum oranı | % 7,5 | % 6,7 |
| Molar gebelik oranı | % 1,5 | % 1,7 |
| Ektopik gebelik oranı | % 0,9 | % 1,1 |
| Ölü doğum oranı | % 0,5 | % 1,4 |
| Konjenital anomali oranı | % 3,9 | % 2,1 |

4. Bagshawe KD. Risk and prognostic factors in trophoblastic neoplasia. *Cancer* 1976;38: 1373-1385.
5. Hammond CB, Borchert I, Tyrey I, Creasman WT, Parker RT. Treatment of metastatic trophoblastic disease: Good and poor prognosis. *Am J Obstet Gynecol* 1973; 115:451-457.
6. Hammond CB, Parker RT. Diagnosis and treatment of trophoblastic disease. A report from the Southeastern Regional Center. *Obstet Gynecol* 1970;35:132-143.
7. Elvin JA, Crum CP, Genest DR. Complications of early pregnancy, including trophoblastic neoplasia. In: Crum CP, Lee KR, Eds. *Diagnostic Gynecologic and Obstetric Pathology*. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006: 1015-1039.
8. Palmer JR. Advances in the epidemiology of gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1994;39:155-162.
9. Buckley JD. The epidemiology of molar pregnancy and choriocarcinoma. *Clin Obstet Gynecol* 1984;27:153-159.
10. Tham BW, Everard JE, Tidy JA, Drew D, Hancock BW. Gestational trophoblastic disease in the Asian population of Northern England and North Wales. *BJOG* 2003;110:555-559.
11. Ozalp S, Telli E, Oge T, Tulunay G, Boran N, Turan T. Multicenter Analysis of Gestational Trophoblastic Neoplasia in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014;15:3625-28.
12. Ulker V, Gurkan H, Tozkir H, Karaman V, Ozgur H, Numanoglu C et al. Novel NLRP7 mutations in familial recurrent hydatidiform mole: are NLRP7 mutations a risk for recurrent reproductive wastage? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2013;170: 88–192.
13. Mangili G, Lorusso D, Brown J, Pfisterer J, Massuger L, Vaughan M et al. Trophoblastic disease review for diagnosis and management: a joint report from the International Society for the Study of Trophoblastic Disease, European Organisation for the Treatment of Trophoblastic Disease, and the Gynecologic Cancer InterGroup. *Int J Gynecol Cancer.* 2014 Nov;24:109-16.
14. Berkowitz RS, Bernstein MR, Harlow BL, Rice LW, Lage JM, Goldstein DP, Cramer DW. Case-control study of risk factors for partial molar pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:788-794.
15. Vassilakos P, Riotton G, Kajii T. Hydatiform mole: two entities: a morphologic and cytogenetic study with some clinical considerations. *Am J Obstet Gynecol* 1977;127: 167-170.
16. Jacobs PA, Wilson CM, Sprenkle JA, Rosenshein NB, Migeon BR. Mechanism of origin of complete hydatiform moles. *Nature* 1980;286: 714-716.
17. Koyama S, Tomimatsu T, Sawada K, Kanagawa T, Isobe A, Kinugasa Y, Tsutsui T, Kimura T. A Case of Complete Hydatidiform Mole with Coexistent Fetus: Conclusive Diagnosis of Androgenesis of the Molar Placenta by Variation of Paternal Acrocentric Short Arms. *Am J Perinatol* 2009 Jun 19. 04.12.2009.
18. Repiska V, Vojtassak J, Bohmer D, Durikova M. DNA analysis of complete and partial hydatid mole. *Bratisl Lek Listy* 2000;101: 313-314.
19. Paradinas FJ, Fisher RA, Browne P, Newlands ES. Diploid hydatiform moles with fetal red blood cells in molar villi. Pathology, incidence and prognosis. *Journal of Pathology* 1997;181:183-188.
20. Ariel I, Lustig O, Oyer CE, Gonik B, Rachmilewitz J, Biran H, Goshen R, de Groot N, Hochberg A. Relaxation of imprinting in trophoblastic disease. *Gynecologic Oncology* 1994;53: 212-219.
21. Paradinas FJ, Browne P, Fisher RA, Foskett M, Badshawe KD, Newlands E. A clinical, histopathological and flow cytometric study of 149 complete moles, 146 partial moles and 107 non-molar hydropic abortions. *Histopathology* 1996;28: 101-109.
22. Ohlsson R, Flam F, Fisher R. Random monoallelic expression of the imprinted IGF2 and H19 genes in the absence of discriminative parental marks. *Development, Genes and Evolution* 1999;209: 113-119.
23. Hemming JD, Quirke P, Womack C. Flow cytometry in persistent trophoblastic disease. *Placenta* 1988;9: 615-621.
24. O'Quinn AG, Barnard DE. Gestational trophoblastic diseases. In: Pernoll ML, Ed. *Current Obstetric and Gynecologic Diagnosis and Treatment*, 7th Middle East Ed.. Lebanon: Appleton & Lange, 1991: 995-1005.
25. Koennig C, Demopoulos RI, Vamvakos EC. Flow cytometric DNA ploidy and quantitative histopathology in partial moles. *International Journal of Gynecological Pathology* 1993;12: 235-240.
26. Seckl MJ, Sebire NJ, Berkowitz RS. Gestational trophoblastic disease. *Lancet.* 2010 Aug 28;376:717-29.
27. Froeling FE, Seckl MJ. Gestational trophoblastic tumours: an update for 2014. *Curr Oncol Rep.* 2014 Nov;16(11):408.
28. Van Oven MW, Schoots CJF, Oosterhuis JW, Keij JF, Dam-Meiring A, Huisjes HJ. The use of DNA flow cytometry in the diagnosis of triploidy in human abortions. *Human Pathology* 1989;20: 238-242.
29. Qiao S, Nagasaka T, Nakashima N. Numerous vessels detected by CD34 in the villous stroma of complete hydatiform moles. *International Journal of Gynecological Pathology* 1997;16: 233-238.
30. Klausen S, Larsen LG. Partial moles with maze-like vascular anomaly. *APMIS* 1994;102: 638- 40.
31. Jeffers MD, O'Dwyer P, Curran B, Leader M, Gillan JE. Partial hydatiform mole: a common but underdiagnosed condition. *Int J Gynecol Pathol* 1993;12:315-323.
32. Genest DR, LaBorde O, Berkowitz RS. A clinicopathologic study of 153 cases of complete hydatiform mole (1980-1990): histologic grade lacks prognostic significance. *Obstet Gynecol* 1991;78: 402-409.
33. Hou JL, Wan XR, Xiang Y, Qi QW, Yang XY. Changes of clinical features in hydatiform mole: analysis of 113 cases. *J Reprod Med* 2008;53: 629-33.
34. Lockwood CM, Grenache DG, Gronowski AM. Serum human chorionic gonadotropin concentrations greater than 400,000 IU/L are invariably associated with suppressed serum thyrotropin concentrations. *Thyroid* 2009;19: 863-8.
35. Berkowitz RS, Goldstein DP, Bernstein MR. Natural history of partial molar pregnancy. *Obstet Gynecol* 1985;66: 677-681.
36. Tsukamoto N, Iwasaka T, Kashimura Y. Gestational trophoblastic disease in women aged 50 or more. *Gynecol Oncol* 1985;20: 53-61.

37. Kohorn EI. The FIGO 2000 staging and risk factor scoring system for gestational trophoblastic neoplasia. In Hacker RF Eds. 2nd Ed, Staging Classifications and Clinical Practice Guidelines for Gynaecologic Cancers. Elsevier 2002; 122-145.
38. Soper JT. Role of surgery and radiation therapy in the management of gestational trophoblastic disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17: 943-57.
39. Goldstein DP, Berkowitz RS. Prophylactic chemotherapy of complete molar pregnancy. *Semin Oncol* 1995;22: 157-160.
40. Uberti EM, Fajardo Mdo C, DA Cunha AG, Rosa MW, Ayub AC, Graudenz Mda S, Schmid H. Prevention of postmolar gestational trophoblastic neoplasia using prophylactic single bolus dose of actinomycin D in high-risk hydatiform mole: a simple, effective, secure and lowcost approach without adverse effects on compliance to general follow-up or subsequent treatment. *Gynecol Oncol*. 2009;114: 299-305.
41. Mosher R, Goldstein DP, Berkowitz R, Bernstein M, Genest DR. Complete hydatiform mole. Comparison of clinicopathologic features, current and past. *Journal of Reproductive Medicine* 1998;43: 21-27.
42. Fukunaga M. Early partial hydatiform mole prevalence, histopathology, DNA ploidy, and persistence rate. *Virchows Archiv* 2000;437: 180-184.
43. Wong SC, Chan AT, Chan JK, Lo YM. Nuclear beta-catenin and Ki-67 expression in choriocarcinoma and its pre-malignant form. *J Clin Pathol*. 2006;59: 387-92.
44. Huang X, Wang H, Zhao X, Xu X, Chen Q. Gestational trophoblastic disease following in vitro fertilization. *Arch Gynecol Obstet* 2007;275:291-293.
45. Oldt RJ 3rd, Kurman RJ, Shih IM. Molecular genetic analysis of placental site trophoblastic tumors and epithelioid trophoblastic tumors confirms their trophoblastic origin. *Am J Pathol*. 2002;161(3):1033-1037.
46. Yang A, Schweitzer R, Sun D, et al. p63 is essential for regenerative proliferation in limb, craniofacial and epithelial development. *Nature* 1999;398: 714-718.
47. Lage JM. Gestational trophoblastic diseases. In: Robboy SJ, Anderson MC, Russell P, eds. *Pathology of the Female Reproductive Tract*. Edinburgh, UK: Churchill Livingstone; 2001:759-781.
48. Halam LA, MacLaren KM, El-Jabbour JN, Helm CW, Smart GE. Intraplental choriocarcinoma: a case report. *Placenta* 1990;11: 247-251.
49. Paradinas FJ. The differential diagnosis of choriocarcinoma and placental site tumour. *Current Diagnostic Pathology* 1998;5: 93-101.
50. Shih IM, Kurman RJ. Ki-67 labeling index in the differential diagnosis of exaggerated placental site, placental site trophoblastic tumor, and choriocarcinoma: a double immunohistochemical staining technique using Ki-67 and Mel-CAM antibodies. *Human Pathology* 1998;29: 27-33.
51. Athanassiou A, Begent RHJ, Newlands ES, et al. Central nervous system metastases of choriocarcinoma: 23 years' experience at Charing Cross Hospital. *Cancer* 1983;52: 1728-1735.
52. Hong DG, Cho YL, Park IS, Lee YS. Chest computed tomography before evacuation of hydatiform mole. *Eur J Gynaecol Oncol* 2009;30: 151-4.
53. De Baz BP, Lewis TJ. Imaging of gestational trophoblastic disease. *Semin Oncol* 1995;22: 130-41.
54. Lok CA, Reekers JA, Westermann AM, Van der Velden J. Embolization for hemorrhage of liver metastases from choriocarcinoma. *Gynecol Oncol* 2005;98: 506-9.
55. Bakri Y, al-Hawashim N, Berkowitz R. CSF/serum beta-hCG ratio in patients with brain metastases of gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2000;45: 94-6.
56. Ng TY, Wong LC. Diagnosis and management of gestational trophoblastic neoplasia. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17: 893-903.
57. Case AM, Wilson S, Colgan TJ, Greenblatt EM. Fertility-sparing surgery, with subsequent pregnancy, in persistent gestational trophoblastic neoplasia: case report. *Hum Reprod* 2001;16: 360-4.
58. Sivanesaratnam V. Management of gestational trophoblastic disease in developing countries. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2003;17: 925-42.
59. Morgan JM, Lurain JR. Gestational trophoblastic neoplasia: an update. *Curr Oncol Rep* 2008;10: 497-504.
60. Berkowitz RS, Goldstein DP. Current management of gestational trophoblastic diseases. *Gynecol Oncol* 2009;112: 654-62.
61. Ghaemmaghami F, Behrooz S, Mousavi A, Ashrafgan-gooei T, Gilani MM, Behtash N, Ghanbari Z. Assessment of the response to chemotherapy in gestational trophoblastic neoplasia with vaginal metastases. *Arch Gynecol Obstet* 2008;278: 315-8.
62. Hammond CB, Weed JC Jr, Currie JL. The role of operation in the current therapy of gestational trophoblastic disease. *Am J Obstet Gynecol* 1980;136: 844-58.
63. Yang J, Xiang Y, Wan X, Yang X. The prognosis of gestational trophoblastic neoplasia patient with residual lung tumor after completing treatment. *Gynecol Oncol* 2006;103: 479-82.
64. Cagayan MS, Lu-Lasala LR. Management of gestational trophoblastic neoplasia with metastasis to the central nervous system: A12-year review at the Philippine General Hospital. *J Reprod Med* 2006;51: 785-92.
65. Altıntaş A, Vardar MA. Central nervous system involvement in gestational trophoblastic neoplasia. *Eur J Gynaecol Oncol* 2001;22: 154-6.
66. Soper JT, Spillman M, Sampson JH, Kirkpatrick JP, Wolf JK, Clarke-Pearson DL. Highrisk gestational trophoblastic neoplasia with brain metastases: individualized multidisciplinary therapy in the management of four patients. *Gynecol Oncol* 2007;104: 691-4.
67. Alazzam M, Tidy J, Hancock BW, Osborne R. First line chemotherapy in low risk gestational trophoblastic neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 21;(1):CD007102.
68. Homesley HD. Single-agent therapy for nonmetastatic and low-risk gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 1998;43: 69-74.
69. Fleisher M. Antifolate analogs: mechanism of action, analytical methodology, and clinical efficacy. *Ther Drug Monit* 1993;15: 521-6.
70. Matsui H, Iitsuka Y, Suzuka K, Yamazawa K, Mitsuhashi A, Sekiya S. Salvage chemotherapy for high-risk gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2004;49: 438-42.

71. Gordon AN, Gershenson DM, Copeland LJ. High-risk metastatic gestational trophoblastic disease: further stratification into clinical entities. *Gynecol Oncol* 1989;34: 54-56.
72. Lurain JR. Treatment of gestational trophoblastic tumors. *Curr Treat Options Oncol* 2002;3: 113-24. Lurain JR. Pharmacotherapy of gestational trophoblastic disease. *Expert Opin Pharmacother* 2003;4: 2005-17.
73. Bower M, Newlands ES, Holden L. EMA-CO for high-risk gestational trophoblastic tumors: results from a cohort of 272 patients. *J Clin Oncol* 1997;15: 2636-2643.
74. Garner EI, Lipson E, Bernstein MR, Goldstein DP, Berkowitz RS. Subsequent pregnancy experience in patients with molar pregnancy and gestational trophoblastic tumor. *J Reprod Med* 2002;47: 380-6.
75. Garner E, Goldstein DP, Berkowitz RS, Wenzel L. Psychosocial and reproductive outcomes of gestational trophoblastic diseases. *Best Pract Res Clin Obstet Gynecol* 2003;17: 959-68.
76. Schorge JO, Goldstein DP, Bernstein MR. Recent advances in gestational trophoblastic disease. *J Reprod Med* 2000;45: 692-700.
77. Berkowitz RS, Tuncer ZS, Bernstein MR. Management of gestational trophoblastic diseases: subsequent pregnancy experience. *Semin Oncol* 2000;27: 678-685.